Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Freien Universität Berlin
— Klinikum Charlottenburg —
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H.J. Eberlein)

DER EINFLUSS VON NIFEDIPIN AUF DIE PRÄ-UND INTRAOPERATIVE HÄMODYNAMIK KORONARCHIRURGISCHER PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anne Cornelia Meyer
aus Wuppertal

1985

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Freien Universität Berlin
- Klinikum Charlottenburg -
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H.J. Eberlein)

DER EINFLUSS VON NIFEDIPIN AUF DIE PRÄ- UND INTRAOPERATIVE HÄMODYNAMIK KORONARCHIRURGISCHER PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anne Cornelia Meyer
aus Wuppertal

Referent: Professor Dr. med. W. Heß

Korreferent: Professor Dr. med. R. Schröder

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24. Januar 1985

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
II.	METHODE	8
II.1.	Patientendaten und Prämedikation	8
II.2.	Monitoring	9
II.3.	Meß- und Rechengrößen	10
II.4.	Anästhesie	12
II.5.	Zeitlicher Untersuchungsablauf	13
II.6.	Statistik	14
III.	ERGEBNISSE	15
IV.	DISKUSSION	18
V.	ZUSAMMENFASSUNG	27
VI.	ABBILDUNGEN	30
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	40
VIII.	LEBENSLAUF	54

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0052

I. EINLEITUNG

Die medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit stützt sich auf drei verschiedene Wirkstoffgruppen: die Nitrate, die Betarezeptorenblocker und die Calciumantagonisten. Viele Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen, sind mit diesen Medikamenten vorbehandelt.
Für den Anästhesisten stellt sich die Frage nach der Wechselwirkung der Betarezeptorenblocker und der Calciumantagonisten mit den von ihm angewandten Narkotika; für die Nitrate sind keine wesentlichen Interaktionen bekannt.

Die antianginöse Wirkung der Betarezeptorenblocker beruht auf einer Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbilanz. Bereits unter Ruhebedingungen werden Herzfrequenz, Kontraktilität und arterieller Blutdruck herabgesetzt; unter physischer und psychischer Belastung vermindern die Betarezeptorenblocker die Wirkung der adrenergen Impulse auf das Herz. Sie führen jedoch nicht zu einer klinisch bedeutsamen Myokarddepression, solange sie nicht bei herzinsuffizienten Patienten angewandt werden, die kompensatorisch schon in Ruhe eine erhöhte adrenerge Aktivität benötigen.
Die Therapie mit Betarezeptorenblockern wurde noch vor wenigen Jahren vor einem koronarchirurgischen Eingriff unterbrochen, da eine additive negativ inotrope Wirkung mit den Anästhetika befürchtet wurde (25, 76). Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, daß eine Weiterbehandlung mit Betarezeptorenblockern indiziert ist, da eine signifikante Myokarddepression auch während der Anästhesie nicht auftritt, die Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbilanz erhalten bleiben sollte und die kardialen Reaktionen auf Streßfaktoren

während der Narkoseeinleitung und intraoperativ vermindert werden (11, 28, 42, 58). Der plötzliche Abbruch der Therapie kann hingegen zu einer akuten Myokardischämie oder bedrohlichen tachykarden Herzrhythmusstörungen führen, da nach einer chronischen Betablockertherapie eine erhöhte Ansprechbarkeit auf adrenerge Impulse besteht (1, 12, 48).

Die günstige Wirkung der Betarezeptorenblocker unter Anästhesiebedingungen war bei Patienten mit Hypertonus schon 1973 von Prys-Roberts nachgewiesen worden (59). Der gleiche Autor hatte zuvor belegt, daß auch die Therapie mit anderen Antihypertensiva präoperativ nicht unterbrochen werden sollte (60).

Die Calciumantagonisten haben für die Therapie der koronaren Herzkrankheit, insbesondere der instabilen Angina pectoris, in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung erlangt (19, 24, 35, 43). Sie entfalten eine koronardilatatorische Wirkung nicht nur bei der vasospastischen Angina pectoris (3, 6, 66), sondern auch bei atherosklerotisch bedingten Koronarstenosen, solange noch normale Gefäßwandanteile im Stenosebereich vorhanden sind. Daher kann ihr Einsatz auch bei der chronisch stabilen Angina pectoris sinnvoll sein (16, 34, 41, 50). Ein häufig verwandtes Medikament aus der Gruppe der Calciumantagonisten für die Therapie der koronaren Herzkrankheit ist das Nifedipin. Neben seiner koronardilatatorischen Wirkung verursacht Nifedipin eine arterielle Vasodilatation, die zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes und des systemischen Blutdruckes führt (21, 23, 46, 47, 55, 64, 71). Infolgedessen kann sich die linksventrikuläre Auswurfleistung bei herzinsuffizienten Patienten verbessern (32, 37, 44, 57). Eine Abnahme der Myokardkontraktilität tritt in vitro (17), unter hohen Dosen im Tierexperiment (78)

und nach intrakoronarer Injektion auf (24, 65, 67, 75). Nach intravenöser oder oraler Applikation läßt sich die negativ inotrope Wirkung jedoch nicht nachweisen, da sie durch den reflektorischen Anstieg der Kontraktilität und der Herzfrequenz als Folge des erniedrigten systemischen Blutdruckes ausgeglichen wird (7, 36, 67). Weil die Steigerung des myokardialen Energiebedarfes durch diesen Reflexmechanismus geringer ist als die Einsparung infolge des herabgesetzten peripheren Widerstandes, nimmt der Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Nifedipin insgesamt ab (71).

Die Wechselwirkung des Nifedipins mit Anästhetika ist klinisch noch nicht ausreichend untersucht und so bleibt die Frage, ob eine Therapie mit Nifedipin bis zum Operationsmorgen fortgesetzt werden sollte, bisher unbeantwortet. Da die meisten Anästhetika eine periphere Vasodilatation verursachen (2) und viele zusätzlich negativ inotrop wirken, könnte es unter der Wirkung von Nifedipin zu einem additiven Effekt mit arterieller Hypotension und akuter Herzinsuffizienz kommen. Andererseits wäre es möglich, daß Nifedipin ebenso wie die Betarezeptorenblocker positive Effekte während der Anästhesie zeigt, indem es die myokardiale Sauerstoffbilanz und die Auswurfleistung des Herzens verbessert. Außerdem könnte Nifedipin kritische Blutdruckanstiege infolge von Stimulationen wie Intubation, Hautschnitt und Sternotomie unterdrücken. Eine Unterbrechung der Therapie mit Nifedipin birgt darüber hinaus die Gefahr wiederauftretender Angina pectoris-Anfälle in sich (29, 49).

Um mehr Einblick in die Interaktion des Nifedipins mit Anästhetika zu erlangen, haben wir bei koronarchirurgischen Patienten seinen Einfluß auf die Hämodynamik während der Narkoseeinleitung und intraoperativ bis zum Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine untersucht.

II. METHODE

Wir führten an insgesamt 40 koronarchirurgischen Patienten eine Doppelblindstudie durch. 20 Patienten erhielten mit der Prämedikation 20 mg Nifedipin (Adalat^{R}, Fa. Bayer, Leverkusen) und 20 Patienten ein Placebo per os.

II.1. Patientendaten und Prämedikation

Bei allen Patienten war die Ruhehämodynamik normal, und im EKG lag ein Sinusrhythmus vor. Patienten, die präoperativ erhöhte Ruheblutdruckwerte aufwiesen oder eine antihypertensive Therapie einschließlich der mit Diuretika benötigten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Patientendaten beider Untersuchungsgruppen über das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit, die präoperative Hämodynamik und die Anzahl der angelegten aortokoronaren Bypässe sind in der Tabelle dargestellt.
Die präoperative Pharmakotherapie bestand aus Nifedipin, Betarezeptorenblockern und Nitraten in unterschiedlicher Kombination. 11 Patienten (6 aus der Nifedipin-, 5 aus der Placebogruppe) erhielten kein Nifedipin, sondern ausschließlich Betarezeptorenblocker und mit Ausnahme eines Patienten aus der Placebogruppe Nitratpräparate. Die letzte Nifedipineinnahme erfolgte um 18 Uhr am Vortag der Operation bzw. um 12 Uhr bei den Patienten, die auf Adalat retard eingestellt waren. Die Betarezeptorenblocker und Nitratpräparate wurden zuletzt am Operationsvorabend verabreicht.
Zur Prämedikation erhielten die Patienten 60 min vor ihrem Eintreffen im Anästhesie-Vorbereitungsraum 2 mg Flunitrazepam (Rohypnol^{R}, Fa. Hoffmann - La Roche, Grenzach-Whylen) per os. Dort erhielten sie bei Bedarf eine weitere Sedierung mit 0,2 - 0,6 mg Flunitrazepam i.v. In der

Nifedipingruppe benötigten dies 10 Patienten, in der Placebogruppe 8 Patienten.

II.2. Monitoring

Nach Anlegen einer EKG-Brustwandableitung (V_5) wurde den Patienten eine Armvene und eine Arteria radialis (20-G-Medicut-Kanüle, Fa. Argyle) kanüliert. Über die rechte Vena jugularis interna wurde ein zentralvenöser Katheter (Cavafix MT 335, Fa. Braun, Melsungen) eingeführt und mittels modifizierter Seldingertechnik (Catheter Sheat Introducer System 8F, Cordis Corporation, USA) ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Typ 93 A-131H-7F, Fa. Edwards Laboratories, USA) in die Arteria pulmonalis eingeschwemmt und in wedge-Position gebracht. Alle Punktionen wurden in Lokalanästhesie durchgeführt.

Mittels der Katheter wurden folgende Drucke gemessen: der systolische (ASP), der diastolische (ADP) und der mittlere arterielle Druck ($A\overline{P}$), der mittlere Pulmonalarteriendruck ($PA\overline{P}$), der mittlere Pulmonalkapillardruck ($PCW\overline{P}$) und der mittlere rechte Vorhofdruck ($RA\overline{P}$). Diese Drucke wurden unter Verwendung von Statham-Druckwandlern (Typ P 23 Db oder P 23 ID, Fa. Gould), die auf Vorhofhöhe angebracht waren, und Meßimpulsverstärkern (Typ MA 83, Fa. Hellige, Freiburg) gemessen. Die Druckwandler wurden mindestens einmal wöchentlich mit einem Gauer-Quecksilber-Manometer geeicht. Die Drucke wurden ebenso wie die V_5-Ableitung auf einem 8-Kanalschreiber (Multiscriptor EK 21, Fa. Hellige) oder 5-Kanalschreiber (Recomed 330, Fa. Hellige) aufgezeichnet. Die Mitteldrucke wurden mit langsamer Papiergeschwindigkeit (1 mm/sec), die phasischen mit Schnellschreibung (25 mm/sec) registriert.

Eine ST-Senkung im EKG von 0,1 mV mit gestrecktem oder absteigendem Verlauf wurde, wenn sie nicht schon präoperativ bestanden hatte, als Zeichen einer akuten Koronarinsuffizienz gewertet.
Das Herzzeitvolumen (CO) wurde von einem HZV-Computer (Typ 9520 A, Fa. Edwards Laboratories) mittels Thermodilution bestimmt. Als Indikator dienten 10 ml einer 0 - 5° C kalten 5% Glukoselösung. Die Temperaturkurve wurde auf einem Schreiber aufgezeichnet (Typ 9812, Fa. Edwards Laboratories). Die Bestimmung des Herzzeitvolumens wurde zu jedem Meßzeitpunkt zweimal durchgeführt und das arithmetische Mittel genommen. War die Abweichung der Meßwerte größer als 10%, so wurde eine dritte Messung vorgenommen.

Die Herzfrequenz (HR) wurde aus dem R-R Abstand des EKG's ermittelt.
Zu bestimmten Zeitpunkten (s.u.) wurden pO_2, pCO_2, pH und Base Excess im arteriellen Blut gemessen (pH/blood gas analyzer System 1302, Fa. Instrumentation Laboratory, USA), ebenso der Hb-Gehalt und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ($S\bar{v}O_2$) (CO-Oximeter 282, Fa. Instrumentation Laboratory). Die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) wurde bei bekanntem pO_2 und pH abgelesen (Blood gas calculator Type BGC1, Fa. Radiometer, Copenhagen).

II.3. Meß- und Rechengrößen

Folgende Parameter wurden direkt gemessen:

1. mittlerer arterieller Druck	$A\bar{P}$	(mmHg)
2. systolischer arterieller Druck	ASP	(mmHg)
3. diastolischer arterieller Druck	ADP	(mmHg)
4. mittlerer Pulmonalarteriendruck	$PA\bar{P}$	(mmHg)

5.	mittlerer Pulmonalkapillardruck	$\overline{PCWP}$	(mmHg)
6.	mittlerer rechter Vorhofdruck	$\overline{RAP}$	(mmHg)
7.	Herzfrequenz	HR	(n/min)
8.	Herzzeitvolumen	CO	(l/min)
9.	arterielle Sauerstoffsättigung	SaO_2	(%)
10.	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung	$S\bar{v}O_2$	(%)
11.	Hämoglobingehalt	Hb	(g/100 ml)

Aus diesen Meßgrößen wurden folgende Parameter errechnet:

1. der Herzindex (CI) als Herzzeitvolumen pro Quadratmeter Körperoberfläche

$$CI = \frac{CO}{KOF} \quad \left(\frac{l}{min \cdot m^2} \right)$$

2. der Schlagvolumenindex (SVI) als Quotient von Herzindex und Herzfrequenz

$$SVI = \frac{CI}{HR} \quad \left(\frac{ml}{m^2} \right)$$

3. der periphere Gefäßwiderstand (TPR)

$$TPR = \frac{\overline{AP} - \overline{RAP}}{CO} \cdot 80 \quad (dyn \cdot sec \cdot cm^{-5})$$

4. der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR)

$$PVR = \frac{\overline{PAP} - \overline{PCWP}}{CO} \cdot 80 \quad (dyn \cdot sec \cdot cm^{-5})$$

5. der Index der linksventrikulären Schlagarbeit (LVSWI)

$$LVSWI = \frac{(\overline{AP} - \overline{PCWP}) \cdot 1{,}36}{100} \cdot SVI \quad (g\text{-}m/m^2)$$

6. der Index der rechtsventrikulären Schlagarbeit (RVSWI)

$$RVSWI = \frac{(\overline{PAP} - \overline{RAP}) \cdot 1{,}36}{100} \cdot SVI \quad (g\text{-}m/m^2)$$

7. der koronare Perfusionsdruck (CPP) als Differenz von diastolischem arteriellen Druck (ADP) und mittlerem Pulmonalkapillardruck ($\overline{PCWP}$)

$$CPP = ADP - \overline{PCWP} \quad (mmHg)$$

8. das Rate Pressure Product (RPP) als Produkt von systolischem arteriellen Druck (ASP) und Herzfrequenz (HR)

$$RPP = ASP \cdot HR \quad (mmHg \cdot n/min)$$

9. die arterio-gemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$)

$$AVDO_2 = (SaO_2 - \overline{SvO_2}) \cdot Hb \cdot 1{,}37 \quad (ml/100\ ml)$$

10. der Gesamtsauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$)

$$\dot{V}O_2 = AVDO_2 \cdot CI \cdot 10 \quad (ml/min \cdot m^2)$$

II.4. Anästhesie

Die Narkose wurde mit 0,015 - 0,02 mg/kg Flunitrazepam, 0,005 mg/kg Fentanyl (Fentanyl^R, Fa. Janssen, Neuss) und 0,1 mg/kg Pancuronium (Pancuronium^R, Fa. Organon, Oberschleißheim) i.v. eingeleitet, wobei die Fentanylgabe zur Hälfte vor und zur Hälfte nach der Pancuroniumgabe erfolgte. Die Patienten

wurden vor und nach der Intubation mit einem Engström Respirator (System 300, Fa. LKB Medical AB, Schweden) kontrolliert beatmet. Das Verhältnis von Lachgas zu Sauerstoff betrug 1 zu 1.
Eine Normoventilation wurde durch die kontinuierliche Überwachung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration (CO_2-Analyser CD-101, Fa. Datex Instrumentarium, Finnland) gewährleistet und durch Blutgasanalysen (s.u.) überprüft. Vor dem Hautschnitt wurde die Anästhesie mit 0,01 mg/kg Flunitrazepam i.v. und 0,015 mg/kg Fentanyl, das fraktioniert i.v. gegeben wurde, vervollständigt.

II.5. Zeitlicher Untersuchungsablauf

Die hämodynamischen Parameter wurden zu folgenden Meßzeitpunkten aufgezeichnet:

1. Patient wach
2. nach Einleitung der Anästhesie und zwar zwei Minuten nach der Gabe von Pancuronium
3. direkt nach der Intubation
4. im Operationssaal während der Hautdesinfektion
5. während des Hochhaltens der Beine zur Hautdesinfektion; dabei blieben die Beine während der gesamten Messung in einem Winkel von ca. 60° angehoben
6. nach Vervollständigung der Anästhesie für den OP-Beginn
7. nach dem thorakalen Hautschnitt
8. nach der Sternotomie
9. während der Perikardnaht
10. während der Aortennaht

Die Entnahme von arteriellem und gemischtvenösem Blut zur Bestimmung der Blutgase, des Hb und der gemischtvenösen

Sauerstoffsättigung ($S\bar{v}O_2$) erfolgte beim wachen Patienten (1), während des Anästhesie steady state (4) und nach der Sternotomie (8).
Der Zeitabstand zwischen der Nifedipin- bzw. Placebo-einnahme und der letzten Messung betrug in der Nifedipin-gruppe im Mittel 2 Std 57 min (2 Std 15 min bis 3 Std 35 min), in der Placebogruppe 2 Std 55 min (2 Std 15 min bis 3 Std 30 min).

II.6. Statistik

Da die gemessenen und errechneten Parameter keine Normal-verteilung aufwiesen, wurden die Medianwerte und die obere und untere Quartile bestimmt. Für die Unterschiede zwischen der Nifedipin- und der Placebogruppe diente der Kruskal-Wallis-Test, der die Rangdifferenzen beider Gruppen ver-gleicht. Eine Signifikanz der Unterschiede wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% angenommen.

III. ERGEBNISSE

Der mittlere arterielle Druck ($A\bar{P}$) war bei den wachen Patienten in der Nifedipingruppe mit 90 mmHg um 11% niedriger, zeigte jedoch zu den folgenden Meßzeitpunkten bis einschließlich Hautschnitt keine Unterschiede zur Placebogruppe (Abb. 1, 3). Ab der Sternotomie war der mittlere arterielle Druck in der Nifedipingruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe, zum Zeitpunkt der Aortennaht war dieser Unterschied signifikant. Ein Abfall des mittleren arteriellen Druckes unter 65 mmHg trat in der Nifedipingruppe 9 mal bei 180 Messungen auf, in der Placebogruppe 15 mal.

Bei den wachen Patienten lag der diastolische arterielle Druck (ADP) unter Nifedipin mit 70 mmHg um 12% niedriger, während der systolische arterielle Druck (ASP) keinen Unterschied aufwies. Nur während der Aortennaht waren systolischer und diastolischer Druck signifikant höher als in der Placebogruppe (Abb. 4).

Der Herzindex (CI) war in der Nifedipingruppe bei den wachen Patienten mit 3,7 l/min m^2 um 32% höher als in der Placebogruppe. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes lag der Herzindex bei den Nifedipinpatienten signifikant über den Werten der Vergleichsgruppe, der Unterschied betrug 22 bis 39% (Abb. 1, 2).

Bei den wachen Patienten war der periphere Gefäßwiderstand (TPR) in der Nifedipingruppe mit 900 dyn sec cm^{-5} um 36% niedriger als bei den Placebopatienten und blieb auch zu allen weiteren Meßzeitpunkten um 11 bis 28% niedriger (Abb. 1, 3).

Es ließ sich ebenfalls ein niedrigerer pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) bei den Nifedipinpatienten errechnen und zwar war dieser bei den wachen Patienten um 30%, in Narkose um

13 bis 28% niedriger als in der Kontrollgruppe (Abb. 1, 6).

Die Herzfrequenz (HR) und der Schlagvolumenindex (SVI) waren bei den wachen Patienten der Nifedipingruppe um 10 bzw. 20 % höher als bei den Placebopatienten und blieben auch erhöht, wenn auch nicht zu allen Meßzeitpunkten signifikant (Abb. 1, 2, 5).
Der mittlere Pulmonalarteriendruck ($PA\bar{P}$), der mittlere Pulmonalkapillardruck ($PCW\bar{P}$) und der mittlere rechte Vorhofdruck ($RA\bar{P}$) unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht (Abb. 6, 7).
Nur bei den wachen Patienten lag der koronare Perfusionsdruck (CPP) in der Nifedipingruppe mit 60 mmHg um 15% signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (Abb. 1, 9).

Die arterio-gemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$) war bei den wachen Patienten unter Nifedipin signifikant niedriger und blieb es auch während der weiteren Messungen, jedoch waren die Unterschiede nicht mehr signifikant (Abb. 1, 9).
Der Gesamtsauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) nahm mit der Narkose deutlich ab. Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen im Wachzustand und während der Anästhesie bestanden nicht (Abb. 9).
In der Nifedipingruppe errechneten sich für das Rate Pressure Product (ASP • HR) und den Index der linksventrikulären Schlagarbeit (LVSWI) nur vor und während der Aortennaht signifikant höhere Werte (Abb. 5, 8).
Der Index der rechtsventrikulären Schlagarbeit (RVSWI) war unter Nifedipin nur bei Beinhochlagerung gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Abb. 8).
Innerhalb der Placebogruppe gab es keine signifikanten hämodynamischen Unterschiede zwischen den Patienten, die bis zum Vortag der Operation Nifedipin eingenommen hatten und denen, die nur mit Betarezeptorenblockern vorbehandelt waren.

Im EKG traten ST-Senkungen in jeder Gruppe bei zwei Patienten zu zwei bzw. drei Meßzeitpunkten auf. Die Patienten der Nifedipingruppe wiesen zu diesen Zeitpunkten ein Rate Pressure Product von über 12000 auf. Obwohl bei einem der Patienten die ST-Senkung schon bei der Wachmessung auftrat, gab er keine Angina pectoris an. In der Placebogruppe klagte hingegen ein Patient über Angina pectoris. Gleichzeitig zeigte sich in der Ableitung V_5 eine ST-Senkung, und der mittlere arterielle Druck betrug 125 mmHg. Die Nifedipintherapie dieses Patienten war am Vortag unterbrochen worden. Der andere Patient der Kontrollgruppe entwickelte die ST-Senkung bei einem diastolischen arteriellen Druck von 45 mmHg.

IV. DISKUSSION

Der Calciumantagonist Nifedipin ist eine Substanz, die so differenzierte kardiovaskuläre Eigenschaften besitzt, daß einerseits ihre Anwendung genau indiziert sein sollte und andererseits ein unbedachtes Absetzen sich verbietet. Zwischen Nifedipin und Anästhetika sind Wechselwirkungen denkbar, die unter Umständen eine präoperative Unterbrechung der Nifedipintherapie rechtfertigen könnten. Ziel dieser Arbeit war es, zur Klärung der Frage beizutragen, ob eine Therapie mit Nifedipin bis zum Operationsmorgen fortgesetzt werden sollte.

Wir gingen von der Überlegung aus, daß einerseits eine präoperative Nifedipinmedikation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die Betarezeptorenblocker einnehmen, beibehalten werden sollte, weil diese Patienten infolge eines erhöhten Alpharezeptorentonus der Koronargefäße der Gefahr einer Koronarkonstriktion ausgesetzt sind, sobald es auf Grund von intraoperativem Streß zur Katecholaminfreisetzung kommt. Diese Koronarkonstriktion kann Nifedipin verhindern oder wenigstens vermindern. Andererseits sind additive negativ inotrope und vasodilatatorische Wechselwirkungen mit den Anästhetika zu erwarten (62). So warnen manche Autoren vor der Auslösung einer problematischen Hypotension während der Narkose durch Nifedipin (18, 39).

Wir untersuchten die Wirkung von Nifedipin, das mit der Prämedikation verabreicht wurde, auf die allgemeine Hämodynamik während der Narkoseeinleitung und des intraoperativen Verlaufs bis zur extrakorporalen Zirkulation.

Auf Grund seiner kurzen Eliminationshalbwertszeit von ca. zwei Stunden und seiner unwirksamen Metaboliten ist mit einer klinischen Wirkung des Nifedipins nicht mehr zu rechnen, wenn es zuletzt am Operationsvorabend eingenommen wurde (30, 31, 45, 61). Deshalb konnten wir den Patienten ihre Nifedipin-Medikation bis um 18 Uhr, bei der Retardform wegen der verzögerten Freisetzung bis um 12 Uhr des Operationsvortages belassen, ohne mit einer hämodynamischen Restwirkung in der Placebogruppe rechnen zu müssen. Dieses Verfahren hatte den Vorteil, daß die Patienten nicht durch frühzeitiges Absetzen ihrer Medikation möglicherweise gefährdet wurden. Innerhalb der Placebogruppe waren keine hämodynamischen Unterschiede zwischen den Patienten, die bis zum Vortag Nifedipin eingenommen hatten und denen ohne chronische Nifedipinmedikation zu beobachten, so daß uns dieses Vorgehen nachträglich gerechtfertigt erscheint.

In unserer Untersuchung kam es unter Nifedipin im Gegensatz zu den Befunden von Freis und Lyons zu keiner gefährlichen Hypotension (18, 39). Unser Ergebnis entspricht der Beobachtung an wachen Patienten, daß das Ausmaß der peripheren Widerstandsabnahme nach Nifedipin vom Ausgangswert abhängig ist, d.h. die größte Reduktion erfolgt bei Patienten mit erhöhtem peripheren Widerstand, während die Vasodilatation bei normotensiven Patienten begrenzt bleibt (8, 32). Der mittlere arterielle Druck ($\overline{AP}$) war bei den wachen Patienten der Nifedipingruppe mit einem Medianwert von 90 mmHg gegenüber 100 mmHg bei der Placebogruppe signifikant niedriger. Diese geringere Nachbelastung des Herzens unter Nifedipin ist für die labile myokardiale Sauerstoffbilanz der Koronarpatienten als günstig anzusehen. Im weiteren Untersuchungsverlauf traten dann bis einschließlich Hautschnitt keine Unterschiede im Blutdruckverhalten zwischen

den beiden Gruppen auf. Bei der Sternotomie und der Aortennaht stieg der arterielle Druck unter Nifedipin stärker an, bei der letzteren war auch der Medianwert signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Untersuchungen von Arens und Roberts zeigen, daß es während eines koronarchirurgischen Eingriffs hauptsächlich nach der Sternotomie und während der Präparation an der Aorta bei vielen Patienten zu einer ausgeprägten arteriellen Hypertonie auf Grund einer peripheren Widerstandszunahme kommt (4, 63), die auch mit höchsten Fentanyldosierungen nicht zu unterdrücken ist (14, 69, 77). Die Nifedipinmedikation war nicht imstande, diese arteriellen Blutdruckanstiege während der Operation herabzumindern. Dazu war vermutlich die einmalige Dosis von 20 mg Nifedipin zu gering. Obwohl der mittlere arterielle Druck unter Nifedipin bei der Aortennaht signifikant höher lag, blieb auch zu diesem Zeitpunkt der periphere Widerstand erheblich niedriger als in der Placebogruppe, während der Schlagvolumen- und Herzindex signifikant höher waren. Der Blutdruckanstieg ist also nicht dem oben genannten Mechanismus der Widerstandszunahme anzulasten, sondern einer adrenergen Stimulation des Herzens. Bei einem Patienten der Nifedipingruppe kam es zu diesem Zeitpunkt zu einer ST-Depression mit gestrecktem Verlauf, die jedoch nicht mit einem Anstieg der Drucke im kleinen Kreislauf einherging, so daß eine akute Myokardischämie unwahrscheinlich ist.

Der periphere Gefäßwiderstand (TPR) war in der Nifedipingruppe während der gesamten Untersuchung signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Der Schlagvolumenindex (SVI) und der Herzindex (CI) waren unter Nifedipin zu allen Meßzeitpunkten höher. Die arterielle Vasodilatation führt über die Verringerung der linksventrikulären Auswurfimpedanz,

die vom peripheren Strömungswiderstand ganz wesentlich abhängig ist, zu einer Steigerung des Schlagvolumens. Darüber hinaus kommt es höchstwahrscheinlich auch zu einer Aktivierung des Barorezeptorenreflexes, der ebenfalls das Herzminutenvolumen vergrößert. Diese Wirkungen des Nifedipins sind aus tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen an wachen Probanden her bekannt (5, 7, 15, 20, 36, 38, 40, 56, 73, 74).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß auch unter Anästhesiebedingungen die positiven Auswirkungen des Nifedipins auf die linksventrikuläre Pumpfunktion erhalten bleiben und ein additiver Effekt des Nifedipins auf die negativ inotropen Wirkungen von Betarezeptorenblockern und Anästhetika nicht meßbar ist. Vergleichbares fand Springman bei Hunden unter Morphin-Lachgas-Narkose (70). Ein Hinweis darauf, daß die in vitro nachweisbare negativ inotrope Wirkung des Nifedipins klinisch nicht zum Tragen kommt, gibt der von uns erhobene Befund, daß der mittlere Pulmonalkapillardruck unter Nifedipin bei Beinhochlagerung nicht stärker anstieg als in der Vergleichsgruppe, d.h. die Ventrikelcompliance ist nach Nifedipin nicht herabgesetzt.

Der mittlere arterielle Druck wird unter Nifedipin durch ein größeres Schlagvolumen aufrechterhalten. Das bedeutet, daß die Wandspannung des linken Ventrikels bei gleichem arteriellen Druck unter Nifedipin geringer ist, weil der Ventrikelradius, der in die Berechnung der Wandspannung eingeht, bei einem höheren Schlagvolumen während der Auswurfphase stärker abnimmt (10). Die myokardiale Wandspannung ist eine wichtige Determinante für den Sauerstoffverbrauch des Herzens (9). Neben der allgemein bekannten positiven Wirkung der Calciumantagonisten auf die Sauerstoffbilanz

ischämiegefährdeter Myokardareale erscheint die Nifedipintherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit auch unter diesem Aspekt günstig zu sein.
Die Herzfrequenz (HR) war zwar in der Nifedipingruppe höher als in der Placebogruppe, mit Medianwerten zwischen 63 und 78 Schlägen/min aber noch in einem klinisch vertretbaren Bereich. Der Anstieg der Herzfrequenz führt per se nicht zu einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches; erst über eine Abnahme der Diastolendauer kann eine Steigerung der Herzfrequenz das Energieangebot limitieren und die myokardiale Energiebilanz verschlechtern (33). Die in unserer Untersuchung gemessenen Herzfrequenzen lagen jedoch im Bereich physiologischer Ruhewerte, so daß eine Verschlechterung der myokardialen Energiesituation trotz koronarer Herzkrankheit unwahrscheinlich ist.
Vater und Schlossmann konnten zeigen, daß die globale Sauerstoffbilanz des Herzens unter Nifedipin trotz Anstieg der Schlagfrequenz verbessert wird, da der myokardiale Energiebedarf infolge der reduzierten Nachlast erniedrigt ist (74).
Der koronare Perfusionsdruck (CPP) war bei den wachen Patienten in der Nifedipingruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, lag aber mit einem Medianwert von 60 mmHg noch im unteren physiologischen Bereich (72). Eine Untersuchung von Malacoff et al. zeigt, daß es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit trotz eines erniedrigten koronaren Perfusionsdruckes nach Nifedipin zu einer Steigerung des myokardialen Blutflusses kommt, die auf einer Senkung des koronarvaskulären Widerstandes beruht (41).

Die Füllungsdrucke des rechten und des linken Herzens ($\overline{RAP}$, $\overline{PCWP}$) unterschieden sich in beiden Gruppen nicht.

Dieser Befund entspricht den Untersuchungsergebnissen von Mostbeck und Hashimoto, die nachweisen konnten, daß Nifedipin nur geringe Wirkung auf das venöse Gefäßbett besitzt und im Gegensatz zu Nitroglycerin die Kapazitätsgefäße nicht erweitert (22, 51, 52).
Im Untersuchungsverlauf unterschied sich das Rate Pressure Product (ASP · HR) in den beiden Gruppen nicht wesentlich, erst mit der Aortennaht überstieg es in der Nifedipingruppe den von Kaplan als kritisch angegebenen Wert von 12000 (27). Allerdings eignet sich das Produkt schlecht als Kriterium für eine myokardiale Ischämiegefährdung. Falls es nämlich unter Nifedipin mit dem Herzfrequenzanstieg zu einem gleichzeitigen Blutdruckabfall gekommen wäre, hätte das Produkt einen günstigeren Wert ergeben, obwohl diese Kombination für die myokardiale Sauerstoffbilanz sicher schlechter gewesen wäre als eine mit einem Blutdruckanstieg einhergehende Herzfrequenzzunahme.
Die Häufigkeit von ST-Depressionen im EKG war in beiden Gruppen gleich und zu gering, um im Zusammenhang mit hämodynamischen Veränderungen diskutiert werden zu können. Trotzdem ist erwähnenswert, daß die ST-Senkungen in der Nifedipingruppe nicht auf Grund von Hypotension auftraten und ein Patient der Placebogruppe über Angina pectoris klagte, dessen Nifedipin-Medikation am Mittag des Operationsvortages abgesetzt worden war.

Die Untersuchungen, die es über die möglichen Wechselwirkungen zwischen Nifedipin und Fentanyl als Anästhetikum gibt, sind nur wenige und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen.
Skarvan et al. fanden keine hämodynamischen Unterschiede vor Anästhesiebeginn, bei der Intubation und Sternotomie zwischen Patienten, die eine Stunde zuvor Nifedipin in unterschiedlicher Dosierung eingenommen hatten und denen, die nur Betarezeptorenblocker oder Betarezeptorenblocker plus Nifedipin erhalten hatten (68). Lediglich 10 min nach

Einleitung der Anästhesie stellten die Autoren einen niedrigeren arteriellen Mitteldruck in der Nifedipingruppe fest. Es handelt sich jedoch um eine retrospektive Untersuchung, bei der die Anästhesie nicht standardisiert war.
In einer Untersuchung von Nussmeier et al. wurde den koronarchirurgischen Patienten 5 min nach der Intubation 10 mg Nifedipin sublingual appliziert (53). Die Messung der Hämodynamik endete 40 min nach der Nifedipineinnahme, aber noch bevor der Hautschnitt erfolgt war. Im Vergleich zur Kontrollmessung beobachteten die Autoren eine Abnahme der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Druckes und des Herzindexes; eine signifikante Änderung des peripheren Gefäßwiderstandes ließ sich nicht errechnen. Die nach Nifedipingabe beobachteten hämodynamischen Veränderungen dieser Untersuchung stehen im Widerspruch zu unseren Befunden und zu zahlreichen Nifedipinstudien an wachen Patienten. Eine Abnahme des peripheren Widerstandes und ein Anstieg der Herzfrequenz nach Nifedipin war bei nahezu allen Untersuchungen zu beobachten (7, 13, 15, 26, 32, 36, 37, 38, 44, 54, 56). Eine Erklärung für diese abweichenden Befunde geben die Autoren nicht.
Freis et al., die koronarchirurgische Patienten untersuchten, die bis zum Vorabend 80 mg Nifedipin täglich eingenommen hatten, fanden bei der Wachmessung keine signifikanten hämodynamischen Unterschiede zu einer Kontrollgruppe (18). Dieses Ergebnis stimmt mit unserer Beobachtung überein, daß in der Placebogruppe keine Unterschiede zwischen den Patienten, die bis zum Vortag Nifedipin eingenommen hatten, und denen ohne chronische Nifedipin-Medikation auftraten.

Während wir jedoch auch während der Narkose keine Unterschiede feststellen konnten, fanden Freis et al. unter Fentanyl-Metocurin (=Dimethyltubocurarin)-Anästhesie im Vergleich zur Kontrollgruppe einen Abfall des arteriellen Mitteldruckes und des peripheren Widerstandes ohne Anstieg des Schlagvolumenindexes. Diese Befunde sind nicht ohne weiteres zu erklären. Möglicherweise handelt es sich bei der Abnahme des peripheren Widerstandes nur um Fentanyleffekte, da die Messungen im Anschluß an die Narkoseeinleitung jeweils nach weiteren Fentanylgaben erfolgten. Das Ausbleiben eines kompensatorischen Anstiegs des Schlagvolumens und der Herzfrequenz unter der Vasodilatation könnte mit der hohen Fentanyldosierung von 0,05 mg/kg - das ist das zehnfache unserer Einleitungsdosis - erklärt werden. Ob Nifedipin die Kreislaufeffekte nach hoher Fentanyldosierung verstärkt, ist zu diskutieren. In unserer Untersuchung, der eine sogenannte balanced anesthesia mit vergleichbar geringen Fentanyldosen zugrunde lag, konnten wir jedenfalls keine klinisch bedrohlichen Blutdruckabfälle nach Fentanylgabe beobachten.

Aus unserer Untersuchung können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden: Die Gabe von Nifedipin mit der Prämedikation zur Angina pectoris Prophylaxe für den Zeitraum der Anästhesie und Operation hat entgegen den Befunden mancher Autoren keinen additiven negativen Einfluß auf die Kreislaufveränderungen, die durch die Anästhesie hervorgerufen werden. Die hämodynamische Ausgangssituation bei den wachen Patienten ist unter der Nifedipineinnahme sogar günstiger. Auf Grund der arteriellen Vasodilatation durch Nifedipin ist die Auswurfimpedanz verringert und die linksventrikuläre Pumpfunktion signifikant besser.

Wir halten deshalb die weitere Gabe von Nifedipin mit der Prämedikation für sinnvoll, weil Nifedipin myokardiale Ischämiereaktionen verhindern kann und es die präoperative hämodynamische Ausgangssituation der Koronarpatienten verbessert. Diese Aussage gilt insbesondere für Patienten mit instabiler Angina pectoris oder arterieller Hypertonie.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der Calciumantagonist Nifedipin hat in den letzten Jahren zunehmend Eingang in die Therapie der koronaren Herzkrankheit gefunden, so daß viele Patienten, die sich einem koronarchirurgischen Eingriff unterziehen mit diesem Medikament vorbehandelt sind. Da Nifedipin vasodilatierende und zumindest in vitro auch negativ inotrope Eigenschaften besitzt, sind Wechselwirkungen mit Anästhetika zu erwarten, so daß sich die Frage stellt, ob die Nifedipintherapie präoperativ unterbrochen werden sollte. Da dieses Problem bisher noch nicht ausreichend untersucht wurde, haben wir bei koronarchirurgischen Patienten den Einfluß von Nifedipin auf die Hämodynamik während der Narkoseeinleitung und des Operationsverlaufes bis zum Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine untersucht.

Die Patienten erhielten das Nifedipin wegen seiner kurzen Halbwertszeit von ca. 2 Std mit der Prämedikation und zwar 20 Patienten je 20 mg Nifedipin und 20 Patienten ein Placebo. Alle Patienten hatten eine normale Ruhehämodynamik, und in beiden Gruppen erhielten jeweils 15 Patienten eine Betablockermedikation. Folgende Kreislaufparameter wurden gemessen bzw. errechnet: die Herzfrequenz (HR), der systolische (ASP), der diastolische (ADP) und der mittlere arterielle Druck ($A\overline{P}$), der mittlere Pulmonalarteriendruck ($PA\overline{P}$), der mittlere Pulmonalkapillardruck ($PCW\overline{P}$), der mittlere rechte Vorhofdruck ($RA\overline{P}$), der Herzindex (CI), der Schlagvolumenindex (SVI), der periphere Gefäßwiderstand (TPR), der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), der Index der linksventrikulären (LVSWI) und der rechtsventrikulären Schlagarbeit (RVSWI), der koronare Perfusionsdruck (CPP),

das Rate Pressure Product (ASP • HR), die arterio-gemischt-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$) und der Gesamtsauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$).
Die Anästhesie wurde mit Flunitrazepam (0,015-0,02 mg/kg), Fentanyl (0,005 mg/kg) und Pancuronium (0,1 mg/kg) eingeleitet. Die Beatmung erfolgte kontrolliert mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 1:1. Vor dem Hautschnitt wurde die Anästhesie mit Flunitrazepam (0,01 mg/kg) und Fentanyl (0,015 mg/kg) supplementiert.
Die hämodynamischen Parameter wurden zu folgenden Meßzeitpunkten aufgezeichnet: vor (1) und nach der Narkoseeinleitung (2), nach der Intubation (3), vor (4) und während der Beinhochlagerung zur Hautdesinfektion (5), vor (6) und nach dem Hautschnitt (7), nach der Sternotomie (8), vor (9) und während der Aortennaht (10).

Die wichtigsten Ergebnisse waren folgende: Bei den wachen Patienten der Nifedipingruppe war der mittlere arterielle Druck ($\bar{AP}$) mit im Mittel 90 mmHg gegenüber 100 mmHg der Placebogruppe niedriger; ebenfalls niedriger war der periphere Gefäßwiderstand (TPR) und zwar mit im Mittel 900 dyn sec cm^{-5} gegenüber 1400 dyn sec cm^{-5} der Vergleichsgruppe. Der Herzindex (CI) war bei den wachen Nifedipinpatienten mit im Mittel 3,7 l/min m^2 höher als in der Kontrollgruppe mit 2,8 l/min m^2. Der höhere Herzindex war in erster Linie einem höheren Schlagvolumenindex (SVI) zuzuschreiben, der 20% über dem der Placebogruppe lag.

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes blieb der periphere Widerstand der Nifedipinpatienten mit im Mittel 1100 bis 1600 dyn sec cm^{-5} niedriger als in der Placebogruppe mit 1500 bis 2000 dyn sec cm^{-5} und der Herzindex mit im Mittel

2,2 bis 3,0 l/min m^2 gegenüber 1,8 bis 2,1 l/min m^2 der Vergleichsgruppe höher. Das Blutdruckverhalten war während des weiteren Untersuchungsverlaufes in beiden Gruppen im wesentlichen gleich. Insbesondere traten in der Nifedipingruppe keine arteriellen Hypotensionen auf.
Die hämodynamische Ausgangssituation ist bei den wachen Patienten unter Nifedipin als günstiger anzusehen. Der arterielle Mitteldruck ist signifikant niedriger als in der Placebogruppe, aber noch im physiologischen Bereich, so daß eine Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbilanz angenommen werden kann. Die arterielle Vasodilatation infolge von Nifedipin führt über eine Erniedrigung der linksventrikulären Auswurfimpedanz zu einer Erhöhung des Schlagvolumens. Unsere Ergebnisse zeigen, daß diese bekannte positive Wirkung des Nifedipins während der Anästhesie erhalten bleibt. Auch bei gleichem arteriellen Mitteldruck in beiden Gruppen ist mit einem niedrigeren myokardialen Sauerstoffverbrauch unter Nifedipin zu rechnen, weil die Wandspannung des linken Ventrikels als wichtige Determinante des myokardialen Sauerstoffverbrauches bei einem höheren Schlagvolumen während der Auswurfphase stärker abnimmt.

Additive negative Wirkungen des Nifedipins mit den Anästhetika und den Betarezeptorenblockern konnten wir nicht beobachten. Da von Nifedipin außerdem eine Prophylaxe intraoperativer myokardialer Ischämiereaktionen anzunehmen ist und eine Unterbrechung der Therapie Angina pectoris-Anfälle auslösen kann, halten wir die Weiterbehandlung der koronarchirurgischen Patienten mit Nifedipin bis zum Beginn der Operation für indiziert.

VI. ABBILDUNGEN

- Tabelle: Patientendaten

	Nifedipin (n = 20)	Placebo (n = 20)
Alter	42–68, $\overline{53,8}$	39–69, $\overline{54,3}$
Geschlecht	2 ♀, 18 ♂	2 ♀, 18 ♂
Coronarstenosen (> 70%) 1-Gefäß	3	3
2-Gefäß	8	7
3-Gefäß	7	10
Hauptstamm	2	–
Anzahl der Bypässe	2–5, $\overline{3,3}$	2–5, $\overline{3}$
Myokardinfarkt 1 x	15	12
2 x	–	2
Lab. Hypertonus (anamnestisch)	5	2
präop. RR	119/74	118/72
HR	72	73
Herzkatheterbefunde		
CI	$\overline{3,35}$ n = 16 (2,0–4,41)	$\overline{3,11}$ n = 14 (2,17–4,4)
LVEDP	$\overline{9,4}$ n = 15 (2–16)	$\overline{10,5}$ n = 17 (2–16)
EF	$\overline{0,65}$ n = 10 (0,53–0,76)	$\overline{0,66}$ n = 8 (0,53–0,74)
Hypokinesien	9	11
Akinesien	5	7
präop. Medikation		
Nitrate	16	14
β-Blocker	15	15
Nifedipin	14	15

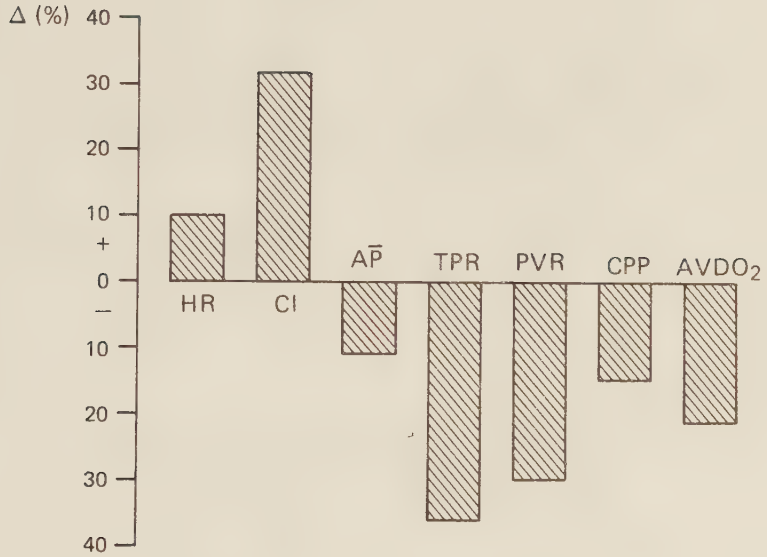

Abb. 1: Prozentualer Unterschied der Herzfrequenz (HR), des Herzindex (CI), des mittleren arteriellen Druckes ($A\bar{P}$), des peripheren Gefäßwiderstandes (TPR), des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR), des koronaren Perfusionsdruckes (CPP) und der arterio-gemischtvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$) bei den wachen Patienten der Nifedipingruppe im Vergleich zur Placebogruppe (Δ (%)); alle Unterschiede sind signifikant.

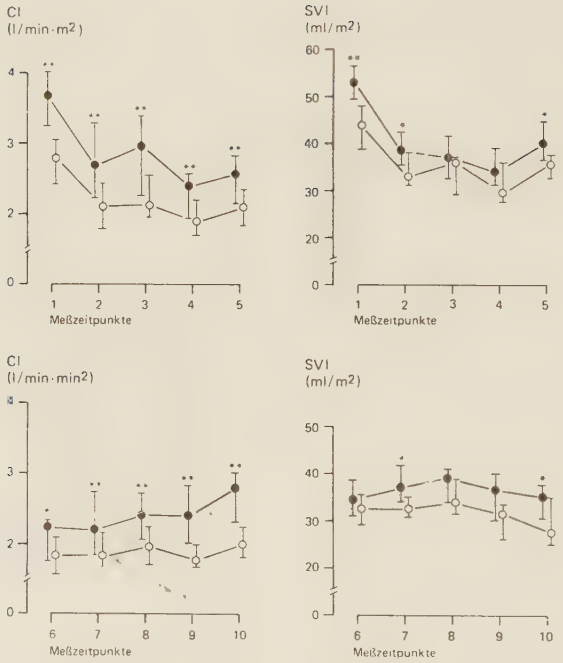

Abb. 2: Herzindex (CI) und Schlagvolumenindex (SVI) in der Nifedipingruppe (•) und der Placebogruppe (o). Meßzeitpunkte: 1 wach, 2 Einleitung, 3 Intubation, 4 Kontrollmessung, 5 Beinhochlagerung, 6 Kontrollmessung, 7 Hautschnitt, 8 Sternotomie, 9 Kontrollmessung, 10 Aortennaht.
n = 20; das Kreissymbol kennzeichnet den Medianwert, der Balken die Differenz zwischen der oberen und unteren Quartile.
* $p < 0{,}05$, ** $p < 0{,}01$ (Unterschied zwischen Nifedipin- und Placebogruppe)

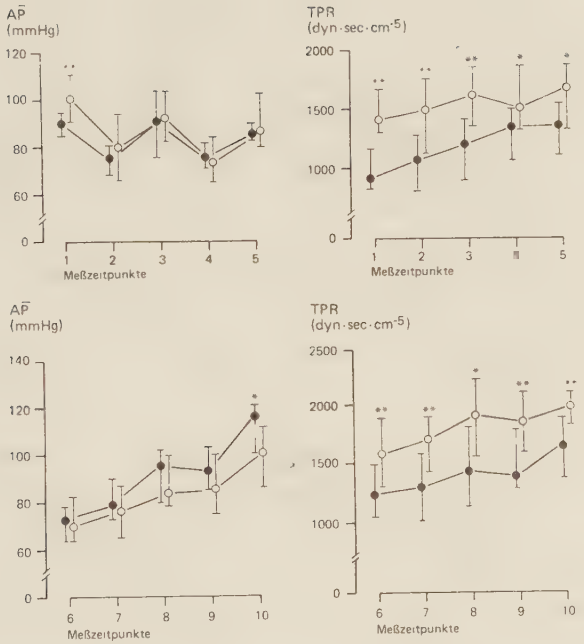

Abb. 3: Mittlerer arterieller Druck ($A\bar{P}$) und peripherer Gefäßwiderstand (TPR) in der Nifedipingruppe (●) und der Placebogruppe (○).
Meßzeitpunkte und Symbole wie in Abb. 2

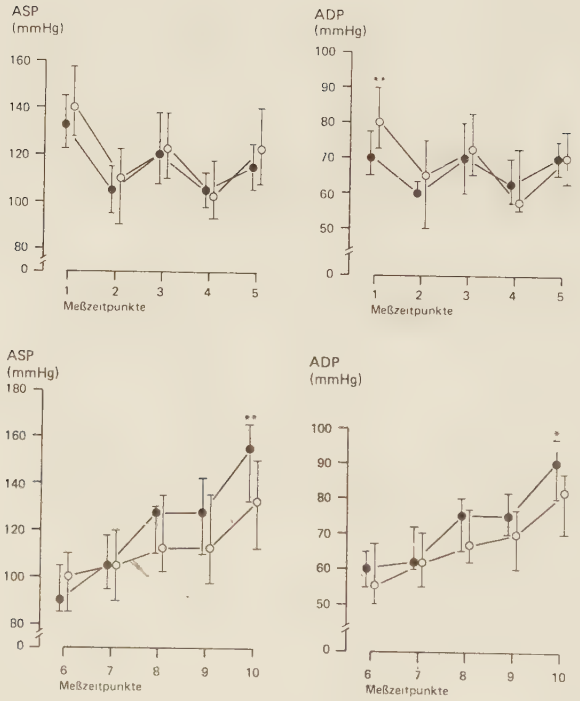

Abb. 4: Systolischer arterieller Druck (ASP) und diastolischer arterieller Druck (ADP) in der Nifedipingruppe (●) und der Placebogruppe (o).
Meßzeitpunkte und Symbole wie in Abb. 2

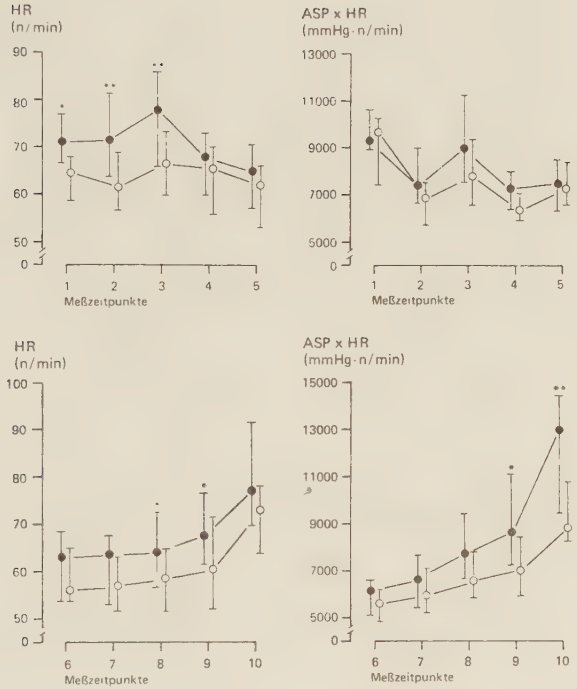

Abb. 5: Herzfrequenz (HR) und Rate Pressure Product (ASP · HR) in der Nifedipingruppe (●) und der Placebogruppe (○). Meßzeitpunkte und Symbole wie in Abb. 2

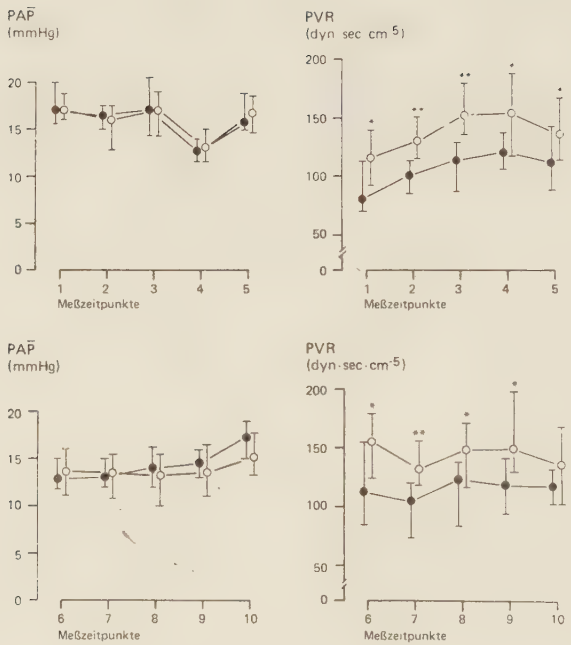

Abb. 6: Mittlerer Pulmonalarteriendruck ($\overline{PAP}$) und pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) in der Nifedipingruppe (●) und der Placebogruppe (○).
Meßzeitpunkte und Symbole wie in Abb. 2

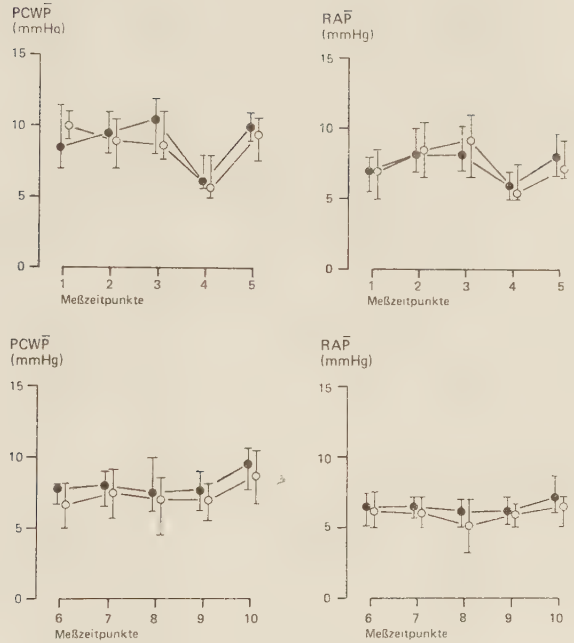

Abb. 7: Mittlerer Pulmonalkapillardruck ($\overline{PCWP}$) und mittlerer rechter Vorhofdruck ($\overline{RAP}$) in der Nifedipingruppe (●) und der Placebogruppe (o).
Meßzeitpunkte und Symbole wie in Abb. 2

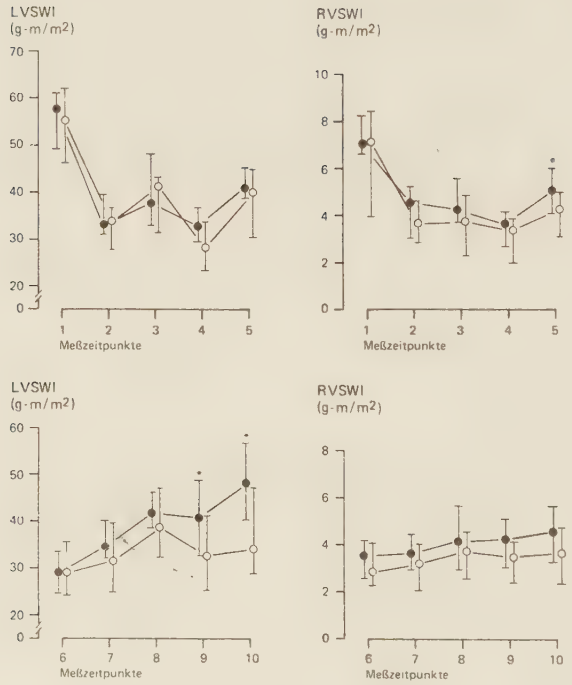

Abb. 8: Index der linksventrikulären Schlagarbeit (LVSWI) und rechtsventrikulären Schlagarbeit (RVSWI) in der Nifedipingruppe (●) und der Placebogruppe (o). Meßzeitpunkte und Symbole wie in Abb. 2

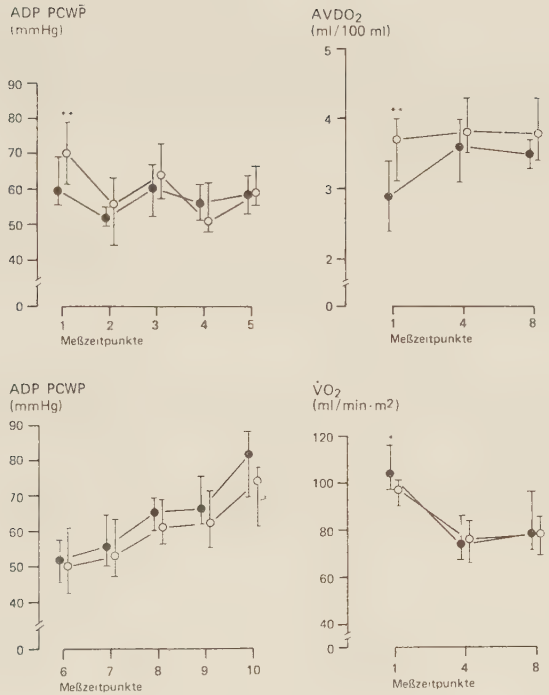

Abb. 9: Koronarer Perfusionsdruck (ADP-$PCW\bar{P}$), arterio-gemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$) und Gesamtsauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) in der Nifedipingruppe (●) und der Placebogruppe (o).
Meßzeitpunkte und Symbole wie in Abb. 2

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alderman EL, Coltart DJ, Wettach GE, Harrison DC:
Coronary artery syndromes after sudden propranolol withdrawal.
Ann Int Med 81:625, 1974

2. Altura BM, Altura BT, Carella A, Turlapaty PDMV, Weinberg J:
Vascular smooth muscle and general anesthetics.
Fed Proc 39:1584, 1980

3. Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, Liang C, Heupler F, Achuff S, Reichek N, Geltman E, Kerin NZ, Neff RK, Braunwald E:
Nifedipin therapy for coronary-artery spasm.
N Engl J Med 302:1269, 1980

4. Arens J, Benbow BP, Ochsner JL:
Morphine anesthesia for aorto-coronary bypass surgery.
Anesth Analg 51:901, 1972

5. Banka VS, Bodenheimer MM, Helfant RH:
Einfluß antianginöser Pharmaka auf Ventrikelfunktion, Myokarddurchblutung und peripheren Kreislauf.
Herz 7:366, 1982

6. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY:
Treatment of Prinzmetal's variant angina. Role of medical treatment with nifedipine and surgical coronary revascularization combined with plexectomy.
Am J Cardiol 47:174, 1981

7. van den Brand M, Remme WJ, Meester GT, Tiggelaar-de Widt I, de Ruiter R, Hugenholtz PG:
Changes in left and right ventricular haemodynamics in angina pectoris patients following Adalat administration.
In: Jatene AD, Lichtlen PR (eds.): 3rd International Adalat Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, p 69

8. Braunwald E:
Calcium-channel blockers: Pharmacologic considerations.
Am Heart J 104:665, 1982

9. Braunwald E:
Control of myocardial oxygen consumption.
Am J Cardiol 27:416, 1971

10. Cohn JN:
Blood pressure and cardiac performance.
Am J Med 55:351, 1973

11. Coleman AJ, Jordan C:
Cardiovascular responses to anaesthesia.
Anaesthesia 35:972, 1980

12. Diaz RG, Somberg J, Freeman E, Levitt B:
Myocardial infarction after propranolol withdrawal.
Am Heart J 88:257, 1974

13. Ebner F, Dünschede HB:
Haemodynamics, therapeutic mechanism of action and clinical findings of Adalat use based on worldwide clinical trials.
In: Jatene AD, Lichtlen PR (eds.): 3rd International Adalat Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, p. 283

14. Edde RR:
Hemodynamic changes prior to and after sternotomy in patients anesthetized with high-dose fentanyl.
Anesthesiology 55:444, 1981

15. Emanuelsson H, Holmberg S:
Mechanisms of angina relief after nifedipine: a hemodynamic and myocardial metabolic study.
Circulation 68:124, 1983

16. Fleck E, Dirschinger J, Redl A, Loracher C, Hall D, Froer KL, Rudolph W:
Alterations in regional myocardial blood flow and ventricular function induced by beta-blocking agents and calcium antagonists in patients with coronary artery disease.
Herz 2:75, 1977

17. Fleckenstein A, Tritthart H, Döring HJ, Byon KY:
Bay a 1040 - ein hochaktiver Ca-antagonistischer Inhibitor der elektro-mechanischen Koppelungs-prozesse im Warmblüter-Myokard.
Arzneim Forsch 22:22, 1972

18. Freis ES, Lappas DG:
Chronic administration of calcium entry blockers and the cardiovascular responses to high doses of fentanyl in man.
Anesthesiology 57:A295, 1982

19. Gerstenblith G, Ouyang P, Achuff SC, Bulkley BH, Becker LC, Mellits ED, Baughman KL, Weiss JL, Flaherty JT, Kallman CH, Llewellyn M, Weisfeldt ML:
Nifedipine in unstable angina: a double-blind, randomized trial.
N Engl J Med 306:885, 1982

20. Gross R, Kirchheim H, von Olshausen K:
Effects of nifedipine on coronary and systemic hemodynamics in the conscious dog.
Arzneim Forsch 29:1361, 1979

21. Grün G, Fleckenstein A:
Die elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefäßmuskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch 4- (2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (Bay a 1040, Nifedipine).
Arzneim Forsch 22:334, 1972

22. Hashimoto K, Taira N, Ono H, Chiba S, Hashimoto K, Endoh M, Kokubun M, Kokubun H, Iijima T, Kimura T, Kubota K, Oguro K:
Nifedipine, basis of its pharmacological effect.
In: Hashimoto K, Kimura E, Kobayashi T (eds.): 1st International Nifedipine "Adalat" Symposium.
University of Tokyo Press, Tokyo, 1975, p. 11

23. Henry PD:
Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem.
Am J Cardiol 46:1047, 1980

24. Hugenholtz PG, Michels HR, Serruys PW, Brower RW:
Nifedipine in the treatment of unstable angina, coronary spasm and myocardial ischemia.
Am J Cardiol 47:163, 1981

25. Jones EL, Kaplan JA, Dorney ER, King SB, Douglas JS, Hatcher CR:
Propranolol therapy in patients undergoing myocardial revascularization.
Am J Cardiol 38:696, 1976

26. Kaltenbach M, Schulz W, Kober G:
Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration.
Am J Cardiol 44:832, 1979

27. Kaplan JA:
Cardiac Anesthesia.
Grune & Stratton, New York, 1979, p. 109

28. Kaplan JA, Dunbar RW:
Propranolol and surgical anesthesia.
Anesth Analg 55:1, 1976

29. Kay R, Blake J, Rubin D:
Possible coronary spasm rebound to abrupt nifedipine withdrawal.
Am Heart J 103:308, 1982

30. Kikuchi K, Kobayashi H, Nakao T, Kondo A, Mito T, Tsuzuki M, Iimura O, Fujise Y, Hanawa K:
Interrelationships between hemodynamic changes and pharmacokinetics following oral administration of nifedipine in healthy subjects and patients with essential hypertension.
Rinsho Yakuri 13:623, 1982

31. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, van de Linde JA, Voogd PJ, Breimer DD:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine: a study in healthy volunteers with different pharmaceutical formulations.
In press Clin Pharmac Therap, 1984

32. Klugmann S, Fioretti P, Salvi A, Camerini F:
Afterload reducing agents in congestive cardiomyopathy; a study with a calcium antagonist drug: nifedipine.
Eur Heart J 1B:49, 1980

33. Laver MB:
Myocardial ischaemia. Dilemma between information available and information demand.
Br Heart J 50:222, 1983

34. Leutenegger F, Rafflenbeul W, Gahl K, Walpurger G, Engel HJ, Lichtlen PR:
Quantitative Koronarangiographie: Dilatation von Koronarstenosen nach Nifedipin.
Schweiz Med Wschr 110:1703, 1980

35. Lichtlen PR:
Klinik, Diagnostik und Therapie der unstabilen Angina pectoris.
Internist 21:636, 1980

36. Lichtlen PR, Engel HJ, Amende I, Rafflenbeul W, Simon R:
Mechanisms of various antianginal drugs. Relationship between regional flow behavior and contractility.
In: Jatene AD, Lichtlen PR (eds.): 3rd International Adalat Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, p. 14

37. Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, Reed FR, Sobel BE:
Acute hemodynamic responses to sublingual nifedipine: dependence on left ventricular function.
Circulation 65:489, 1982

38. Lydtin H, Lohmöller G, Lohmöller R, Schmitz H, Walter I:
Hemodynamic studies in healthy volunteers and in patients.
In: Lochner W, Braasch W, Kroneberg G (eds.):
2nd International Adalat Symposium.
Springer Verlag, Berlin, 1975, p. 112

39. Lyons TE:
Preoperative nifedipine management.
Anesth Analg 62:1138, 1983

40. Majid PA, De Jong J:
Acute hemodynamic effects of nifedipine in patients with ischemic heart disease.
Circulation 65:1114, 1982

41. Malacoff RF, Lorell BH, Mudge GH, Holman BL, Idoine J, Bifolck L, Cohn PF:
Beneficial effects of nifedipine on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease.
Circulation 65 (Suppl I) : I-32, 1982

42. Manners JM, Walters FJM:
Beta-adrenoceptor blockade and anaesthesia.
Anaesthesia 34:3, 1979

43. Maseri A, Parodi O, Fox KM:
Rational approach to the medical therapy of angina pectoris: the role of calcium antagonists.
Progr Cardiovasc Dis 25:269, 1983

44. Matsumoto S, Ito T, Sada T, Takahashi M, Su KM, Ueda A, Okabe F, Sato M, Sekine I, Ito Y:
Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure.
Am J Cardiol 46:476, 1980

45. McAllister RG:
Clinical pharmacokinetics of calcium channel antagonists.
J Cardiovasc Pharmac 4 (Suppl. 3) : S340, 1982

46. McLeay RAB, Stallard TJ, Watson RDS, Littler WA:
The effect of nifedipine on arterial pressure and reflex cardiac control.
Circulation 67:1084, 1983

47. Mikkelsen E, Andersson KE, Pedersen OL:
The effect of nifedipine on isolated human peripheral vessels.
Acta Pharmac 43:291, 1978

48. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT:
Propranolol-withdrawal rebound phenomenon.
Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy.
N Engl J Med 293:416, 1975

49. Moses JW, Wertheimer JH, Bodenheimer MM, Banka VS, Feldman M, Helfant RH:
Efficacy of nifedipine in rest angina refractory to propranolol and nitrates in patients with obstructive coronary artery disease.
Ann Int Med 94:425, 1981

50. Moskowitz RM, Piccini PA, Nacarelli GV, Zelis R:
Nifedipine therapy for stable angina pectoris: preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response.
Am J Cardiol 44:811, 1979

51. Mostbeck A, Partsch H, Peschl L:
Extracardial effects of nifedipine (Adalat): Measurements of liver blood flow in animals and humans and of peripheral circulation in the lower limbs.
In: Lochner W, Braasch W, Kroneberg G (eds.): 2nd International Adalat Symposium.
Springer Verlag, Berlin, 1975, p. 303

52. Mostbeck A, Partsch H, Peschl L:
Investigations on peripheral blood distribution.
In: Jatene AD, Lichtlen PR (eds.): 3rd International Adalat Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam 1976, p. 91

53. Nussmeier NA, Curling PE, Murphy DA, Guyton RA, Craver JM, McAllister RG, MacNeill DC, Santora AH:
Nifedipine: Cardiovascular effects after sublingual administration during fentanyl-pancuronium anesthesia in man.
Anesthesiology 59:A34, 1983

54. d'Oliveira J, Calderón NR, Garcilazo E, Patricio J, Tenreyro E:
Haemodynamic changes after a single dose of nifedipine (Adalat).
In: Jatene AD, Lichtlen PR (eds.):
3rd International Adalat Symposium.
Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, p. 50

55. Pedersen OL, Mikkelsen E:
Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension.
Eur J Clin Pharmac 14:375, 1978

56. Pfisterer M, Glaus L, Burkart F:
Comparative effects of nitroglycerin, nifedipine and metoprolol on regional left ventricular function in patients with one-vessel coronary disease.
Circulation 67:291, 1983

57. Polese A, Fiorentini C, Olivari MT, Guazzi MD:
Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema.
Am J Med 66:825, 1979

58. Pontén J, Häggendal J, Milocco I, Waldenström A:
Long-term metoprolol therapy and neuroleptanesthesia in coronary artery surgery: withdrawal versus maintenance of β_1-adrenoreceptor blockade.
Anesth Analg 62:380, 1983

59. Prys-Roberts C, Foëx P, Biro GP, Roberts JG:
Studies of anaesthesia in relation to hypertension.
V: Adrenergic beta-receptor blockade.
Br J Anaesth 45:671, 1973

60. Prys-Roberts C, Meloche R, Foëx P:
Studies of anaesthesia in relation to hypertension.
I: Cardiovascular responses of treated and
untreated patients.
Br J Anaesth 43:122, 1971

61. Rämsch KD:
Zur Pharmakokinetik von Nifedipin.
Schwerpunkt Medizin 4:55, 1981; Selecta-Verlag,
Planegg/München

62. Reves JG, Kissin I, Lell WA, Tosone S:
Calcium entry blockers: Uses and implications for
anesthesiologists.
Anesthesiology 57:504, 1982

63. Roberts AJ, Niarchos AP, Subramanian VA, Abel RM,
Herman SD, Sealey JE, Case DB, White RP, Johnson GA,
Laragh JH, Gay WA:
Systemic hypertension associated with coronary artery
bypass surgery. Predisposing factors, hemodynamic
characteristics, humoral profile, and treatment.
J Thorac Cardiovasc Surg 74:846, 1977

64. Robinson BF, Dobbs RJ, Kelsey CR:
Effects of nifedipine on resistance vessels, arteries
and veins in man.
Br J Clin Pharmac 10:433, 1980

65. Rousseau MF, Veriter C, Detry JMR, Brasseur L,
Pouleur H:
Impaired early left ventricular relaxation in coronary artery
disease: effects of intracoronary nifedipine.
Circulation 62:764, 1980

66. Schick EC, Liang C, Heupler FA, Kahl FR, Kent KM, Kerin NZ, Noble RJ, Rubenfire M, Tabatznik B, Terry RW:
Randomized withdrawal from nifedipine: placebo-controlled study in patients with coronary artery spasm.
Am Heart J 104:690, 1982

67. Serruys PW, Brower RW, ten Katen HJ, Bom AH, Hugenholtz PG:
Regional wall motion from radiopaque markers after intravenous and intracoronary injections of nifedipine.
Circulation 63:584, 1981

68. Skarvan K:
Preoperative nifedipin treatment and anesthesia in patients with coronary heart disease.
Anesthesiology 59:362, 1983

69. Sonntag H, Larsen R, Hilfiker O, Kettler D, Brockschneider B:
Myocardial blood flow and oxygen consumption during high-dose fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease.
Anesthesiology 56:417, 1982

70. Springman SR, Redon D, Rusy BF:
The effect of nifedipine on the circulation during morphin-N_2O and halothan anesthesia in dogs.
Anesth Analg 62:284, 1983

71. Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E:
Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applications.
Ann Int Med 93:886, 1980

72. Tarnow J:
Anaesthesie und Kardiologie in der Herzchirurgie.
Springer Verlag, Berlin 1983, S. 13

73. Vater W, Kroneberg G, Hoffmeister F, Kaller H, Meng K, Oberdorf A, Puls W, Schloßmann K, Stoepel K:
Zur Pharmakologie von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (Nifedipin, BAY a 1040).
Arzneim Forsch 22:1, 1972

74. Vater W, Schlossmann K:
Effects of nifedipine on the haemodynamics and the oxygen consumption of the heart in animal experiments.
In: Jatene AD, Lichtlen PR (eds.): 3 rd International Adalat Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976, p. 33

75. Verdouw PD, ten Cate FJ, Hugenholtz PG:
Effect of nifedipine on segmental myocardial function in the anesthetized pig.
Eur J Pharmac 63:209, 1980

76. Viljoen JF, Estafanous FG, Kellner GA:
Propranolol and cardiac surgery.
J Thorac Cardiovasc Surg 64:826, 1972

77. Waller JL, Hug CC, Nagle DM, Craver JM:
Hemodynamic changes during fentanyl-oxygen
anesthesia for aortocoronary bypass operation.
Anesthesiology 55:212, 1981

78. Walsh RA, Badke FR, O'Rourke RA:
Differential effects of systemic and intracoronary
calcium channel blocking agents on global and regional
left ventricular function in conscious dogs.
Am Heart J 102:341, 1981

VIII. LEBENSLAUF

Name	Anne Cornelia Meyer
	geb. 16.9.53 in Wuppertal
Eltern	Maria Johanna und Hermann Meyer
Schulbildung	1960 Grundschule in Düsseldorf
	1964 Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium in Düsseldorf
	1971 Reifeprüfung
Hochschulbildung	1971 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät in Düsseldorf
	1972 Studienplatzwechsel nach Heidelberg Naturwissenschaftliche Vorprüfung
	1974 Ärztliche Vorprüfung Studienplatzwechsel nach Berlin
	1975 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	1977 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	1978 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	November 1978 Approbation als Ärztin
Weiterbildung	seit 1979 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Anästhesiologie des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin (Leiter: Prof. Dr. med. H.J. Eberlein)

An dieser Stelle möchte ich allen denjenigen danken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben. In erster Linie danke ich Herrn Prof. Dr. W. Heß für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung. Darüber hinaus gilt mein Dank den Brüdern A. und R. Mohnhaupt für ihre Hilfe beim statistischen Teil meiner Arbeit, den Damen und Herren der Zentrale für Foto, Film und Grafik für die präzisen Abbildungen und Frau I. Brenn für die Reinschrift des Manuskripts.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen